

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-507396

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)8月25日

| (51) Int.Cl. ³ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I |
|---------------------------|------|---------|-----|
| A 6 1 K 9/20 | E | 7329-4C | |
| 31/42 | | 7431-4C | |
| 31/43 | | 7431-4C | |
| 47/36 | | 7433-4C | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

| | |
|---------------|-----------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願平4-508551 |
| (86) (22) 出願日 | 平成4年(1992)5月2日 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成5年(1993)11月5日 |
| (86) 国際出願番号 | P C T / E P 9 2 / 0 1 0 2 4 |
| (87) 国際公開番号 | W O 9 2 / 1 9 2 2 7 |
| (87) 国際公開日 | 平成4年(1992)11月12日 |
| (31) 優先権主張番号 | 9 1 0 9 8 6 2 . 4 |
| (32) 優先日 | 1991年5月8日 |
| (33) 優先権主張国 | イギリス (GB) |

| | |
|----------|---|
| (71) 出願人 | ラボラトリオス・ピーチャム・ソシエタッド・アノニマ スペイン国28034マドリッド、コスタ・ブラバ14番 |
| (72) 発明者 | マーティン、ルイス・カルバハル スペイン国45007トレド、ロンダ・デ・ブエナビスタ26番 |
| (72) 発明者 | ロメロ、フアン・デディオス スペイン国45007トレド、ポリゴノ・インダストリアル、エス・ビー・ファーマシューティカルズ (番地の表示なし) |
| (74) 代理人 | 弁理士 青山 稔 (外1名) |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬製剤

(57) 【要約】

薬剤と顆粒内崩壊剤の混合物の圧縮した顆粒剤からなる構造を有する錠剤製剤であって、該顆粒剤が顆粒外崩壊剤と一緒に、任意の顆粒外滑沢剤および賦形剤と一緒に打錠されることを特徴とする錠剤製剤。

BEST AVAILABLE COPY

請求の範囲

1. 圧縮した顆粒からなる構造を有する錠剤製剤であって、該顆粒が任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなり、該顆粒が顆粒外崩壊剤と一緒に、任意にさらに顆粒外滑沢剤（ただし、滑沢剤が配合されている場合、その量は錠剤全体の0.5重量%より少ない量である）と一緒に錠剤形に圧縮されることからなることを特徴とする錠剤製剤。
2. 薬剤が、任意にβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である請求項1記載の錠剤製剤。
3. 抗生物質が、任意にクラブラン酸またはその塩と組み合わされたアモキシシリンであって、アモキシシリン：クラブラン酸が12：1～1：1の範囲に相当する重量比である請求項2記載の錠剤製剤。
4. 顆粒内崩壊剤が、トウモロコシ澱粉、ライス澱粉、架橋N-ビニル-2-ピロリドン（「CLPVP」）、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、ホルムアルデヒド-カゼインまたはそれらの組み合わせから選択される請求項1、2または3記載のいずれか1つの錠剤製剤。
5. 顆粒内崩壊剤の割合が顆粒重量の0.1～10重量%である請求項1～4記載のいずれか1つの錠剤製剤。
6. アモキシシリンまたはアモキシシリンとクラブラン酸あるいはその塩の組み合わせである薬剤と、CLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートである顆粒内崩壊剤と、所望により1またはそれ以上の希釈剤とからなる顆粒製剤であって、その割合が薬剤70～99重量%、崩壊剤1～5重量%および希釈剤30重量%までである請求項1～6記載のいずれか1つの錠剤製剤。
7. 顆粒剤が錠剤重量の70重量%またはそれ以上配合されている請求項1～6記載のいずれか1つの錠剤製剤。
8. 顆粒外崩壊剤が、トウモロコシ澱粉、ライス澱粉、CLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、微結晶または低微小セル

剤を、顆粒外崩壊剤と、任意に顆粒外滑沢剤（ただし、滑沢剤が配合されているとしても、それは混合物の0.5重量%より少ない量である）および賦形剤と混合し、該混合物を打錠することを特徴とする医薬錠剤の製法。

19. β-ラクタマーゼ抑制剤と一緒に組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である薬剤を、所望により顆粒内崩壊剤と一緒に加圧下で圧縮することを特徴とする医薬顆粒剤の製法。
20. 圧縮化をローラー圧縮を用いて行う請求項19記載の方法。
21. 活性治療物質として用いるための請求項1～17記載のいずれか1つの医薬製剤。
22. 細菌感染症の治療に用いるために、薬剤が、任意にβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である請求項1～17記載のいずれか1つの医薬製剤。
23. 細菌感染症の治療に用いるための薬剤の製造において、薬剤が、任意にβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である請求項1～17に記載のいずれか1つの医薬製剤の使用法。

ロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、膨潤性イオン交換樹脂、ホルムアルデヒド-カゼインまたはアルギネートから選択される請求項1～7記載のいずれか1つの錠剤製剤。

9. 錠剤中の顆粒外崩壊剤の割合が、錠剤全重量の0.1～25重量%の間にある請求項1～8記載のいずれか1つの錠剤製剤。
10. 0～0.35重量%の滑沢剤を含有する請求項1～9記載のいずれか1つの錠剤製剤。
11. β-ラクタマーゼ抑制剤と一緒に組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である薬剤からなることを特徴とする医薬顆粒剤製剤。
12. 薬剤がクラブラン酸またはその塩と組み合わせたアモキシシリンであって、アモキシシリン：クラブラン酸の重量比が12：1～1：1の範囲にある請求項11記載の錠剤。
13. 錠剤が、加えて、顆粒内崩壊剤を含有する請求項11または12記載の錠剤。
14. 崩壊剤がトウモロコシ澱粉、CLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、ホルムアルデヒド-カゼインまたはそれらの組み合わせから選択される請求項13記載の錠剤。
15. 顆粒内崩壊剤の割合が錠剤の0.1～10重量%である請求項13または14記載の錠剤。
16. アモキシシリンとクラブラン酸あるいはその塩の組み合わせである薬剤と、CLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートである顆粒内崩壊剤と、所望により1またはそれ以上の希釈剤とからなる顆粒製剤であって、その割合が薬剤70～99重量%、崩壊剤1～5重量%および希釈剤30重量%までである請求項11記載の錠剤。
17. 請求項1に記載の顆粒剤を医薬カプセル中にてカプセル化した場合の請求項11～16記載のいずれか1つの錠剤。
18. 任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなる顆粒

明 細 書

医 薬 製 剤

本発明は細菌感染症の治療における経口投与用の医薬製剤に、およびそのような製剤の製法に関する。

飲み込むか、または飲み込む前に水中に分散させることができる水分散性の顆粒剤または錠剤形の経口投与用製剤を提供することが知られている。

錠剤製造の一つの公知方法においては、顆粒内（intragranular）崩壊剤と抗生物質のような活性物質とからなる中間体の顆粒剤が製造される。ついで、この顆粒剤が顆粒間崩壊剤（および滑沢剤を包含する任意の他の添加剤）と混合され、錠剤に圧縮される。このような方法、錠剤および顆粒剤が、例えばEP 0281200A、CA 1199871およびJP 3240023Aに記載されている。

このような固体処方、水中に浸漬後、例えば錠剤の速やかな崩壊により迅速に分散することが望ましい。

今回、前記の望ましい特長に到達することを助成する新規な製剤が見いだされた。

かくして、本発明は、圧縮した顆粒からなる構造を有し、該顆粒が任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなり、該顆粒が顆粒外（extragranular）崩壊剤と一緒に、任意にさらに顆粒外滑沢剤と一緒に錠剤形に圧縮されている錠剤製剤を提供するものである；ただし、滑沢剤が配合されている場合、滑沢剤の配合量は錠剤全体の0.5重量%以下である。

本発明の錠剤中、顆粒剤は錠剤の圧縮の結果として得られる粉砕した状態であってもよく、従って、別個の境界を有する必要はなく、またはより小さな顆粒剤に細分割されているかあるいは粉砕されているかよい。本発明はこのような構造を有する、粉砕された顆粒剤を含有する錠剤を包含する意図である。顆粒剤の大き

さは、最大長が100 μ m~2mmの範囲にあることが好ましく、約1mm \pm 0.25mmであることが適当である。

薬剤は、好ましくは、経口吸収性を有するもの、特に任意に β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせた β -ラクタム抗生物質である。好ましい抗生物質は、例えば三水和物のような水和物として存在する、アモキシシリン (amoxycillin) である。アモキシシリンは単独で用いてもよく、または所望により他の β -ラクタム抗生物質および/またはクラブラン酸または塩(とりわけ、カリウム塩)のような β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせて、例えばアモキシシリン:クラブラン酸が約4:1または2:1のような12:1~1:1の範囲に相当する重量比にて用いてもよい。好ましくは、錠剤中の抗生物質の割合は、三水和物の重量として算定したアモキシシリン・三水和物の場合には、錠剤全体の60~98重量%である。顆粒剤中の抗生物質の粒子は、その大きさが1 μ m~300 μ m、特に10 μ m~200 μ mの範囲にあることが好ましい。抗生物質粒子の典型的な粒径分布は、>200 μ mが5%またはそれよりも少なく、200~100 μ mが5~15%であり、100~50 μ mが7.5~15%であって、<50 μ mが70%またはそれよりも多い。

適当な顆粒内崩壊剤は、トウモロコシ澱粉およびライス澱粉のような澱粉、環状N-ビニル-2-ピロリドン(「CLPVP」)、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウムおよびホルムアルデヒド-カゼインまたはそれらの組み合わせである。好ましい顆粒内崩壊剤は、例えばポリプラスドンXLおよびポリプラスドンXL-10 (Polyplassdone XLおよびPolyplassdone XL-10)の商品名で市販されているCLPVPである。

顆粒剤は、完全に、抗生物質(複数)と、所望により β -ラクタム抗生物質の場合は β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせ、顆粒内崩壊剤とからなっている。また、特に、顆粒剤がクラブラン酸またはその塩を含有している場合、該顆粒剤はさらにシリカゲル(例えば、シロイド(Syloid)-登録商標)のような希釈剤を含有している。抗生物質と一緒に用いるための適当な顆粒内崩壊

ムならびにそれらの組み合わせである。顆粒外崩壊剤の組み合わせの例は、80~90重量%のセルロースを含有する、微結晶または微小セルロースと、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウムまたはCLPVPの組み合わせである。

錠剤全重量に対する顆粒外崩壊剤の割合は、広範であって、例えば0.1~25重量%の間で変えることができる。例えば、顆粒外崩壊剤としてCLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートを用いる場合、それ自体、錠剤全重量の0.1~5.0重量%、適当には0.1~3.0重量%、好ましくは0.1~1.5重量%の割合にて用いることが適当である。セルロースまたはセルロース含有、例えば、前記のように約80~90重量%のセルロースを含有する組み合わせを用いる場合、顆粒外崩壊剤は錠剤全体の1~25重量%、典型的には約1~20重量%からなっている。また、

適当な滑沢剤は、長鎖脂肪酸、例えばステアリン酸またはその塩、特にマグネシウムあるいはカルシウムのような第II族の金属塩のようなその分野において慣用されているものである。

好ましい滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。できるだけ低重量%の、例えば0.35重量%の、好ましくはより以下の、例えば0.275%またはそれ以下の、例えば0.25%またはそれ以下の割合で滑沢剤を用いることが好ましく、好ましくは全く滑沢剤を用いないことである。

顆粒剤はまた、ステアリン酸マグネシウムのような顆粒内滑沢剤を含有している。それは顆粒外滑沢剤と同じ物質より選択することができる。しかし、本発明の錠剤製剤の利点は、顆粒剤および錠剤が滑沢剤を全く配合することを必要としないことにある。これが湿潤性を改良し、その結果、錠剤の崩壊性を改良することができる。さらには、滑沢剤を低割合とすることで所定量の抗生物質を投与するに対して錠剤が低重量となり、分散性製剤の場合、滑沢剤を高割合で配合した場合に付随する「可塑性」現象を回避することができる。

錠剤はまた従来の賦形剤を含有している。典型的には錠剤全重量の約1

剤はCLPVPおよびナトリウム澱粉グリコラートである。典型的には、顆粒剤中の顆粒内崩壊剤の割合は、顆粒剤の0.1~10重量%、適当には1.0~8.0重量%、例えば1.25~3.5重量%である。典型的には、顆粒剤中の抗生物質または抗生物質と β -ラクタマーゼ抑制剤の組み合わせの割合は、顆粒剤の重量の99.9~90重量%、適当には99~92重量%、例えば98.75~96.5重量%のような99~95重量%である。顆粒剤が希釈剤を含有する場合、これは該顆粒剤の30重量%まで含まれていてもよいが、都合よくは、顆粒剤中、クラブラン酸またはその塩と1:1の重量比にて存在する。顆粒剤が希釈剤を含有する場合、該顆粒剤は、相応して低い割合の抗生物質または抗生物質と β -ラクタマーゼ抑制剤の組み合わせ、例えば顆粒剤の70~99.9重量%を含有するであろう。

顆粒剤中、抗生物質と顆粒内崩壊剤が密に接触していれば、水との接触において顆粒剤の崩壊および分散の改良が助成され、前記の範囲にある粒径の抗生物質が放出され、細かく分散された懸濁液が得られることは明らかである。クラブラン酸またはその塩は吸湿性であるため、該化合物を含有する顆粒剤の製造には問題が付随し、本発明の顆粒剤は工業化を容易にするものである。

錠剤製剤中、高割合の薬剤が配合されるように、顆粒剤は、適当には、錠剤全体の重量の70%またはそれ以上、例えば80%またはそれ以上、90%またはそれ以上、または95%またはそれ以上からなっている。また、

顆粒外崩壊剤は、従来の崩壊剤、例えばトウモロコシ澱粉およびライス澱粉のような澱粉、CLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、微結晶または微小セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース(すなわち、2-ヒドロキシプロピル基で一部置換された、例えば25%以下で置換された、好ましくは7~16%置換のセルロース)、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、膨潤性イオン交換樹脂、ホルムアルデヒド-カゼインまたはアルギネートであってもよい。好ましい顆粒外崩壊剤はCLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、微小セルロースおよびクロスカルメロースナトリウ

ムまで存在している。これらは、フレーバー剤、例えばメントール、ペパーミント、バニラまたはフルーツフレーバーのようなフレーバー剤を包含してもよく、典型的には、フレーバー剤は、錠剤全体の約0.5~5重量%まで存在し、甘味剤、例えばアスパルテームは単位投与量に付き約15mgまでの量含まれる。賦形剤はまた着色剤、保存剤、懸濁助剤および充填剤、例えば二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、ラクトース、ソルビトール、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムを包含する。このような賦形剤は、顆粒外崩壊剤と(あるとすれば)滑沢剤と混合することが好ましい。錠剤中に存在する物質は遊離水分が低含量であり、予備乾燥されていることが好ましい。ある場合、特に薬剤が抗生物質であって、クラブラン酸またはその塩を含有する場合、賦形剤としてシリカゲルのような乾燥力のある希釈剤を、抗生物質の約1~5重量%の割合にて配合し、顆粒剤中、抗生物質および顆粒内崩壊剤と混合することが必要である。賦形剤の粒径は臨界的ではないが、挽り排除することが望ましい。錠剤はまた、例えば水と接触して二酸化炭素を発生し、錠剤の崩壊を助成する固形酸とアルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩のような公知の発泡性カップルを含有している。また、

錠剤は、例えば外見上、嗜好性または生産の目的のために、常法にてフィルムコーティングできる。適当なコーティング剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、アクリレートおよび/またはメタクリレートコポリマー、樹脂などを包含する。さらに、コーティング剤は、酸性の胃液中で不溶であるが、アルカリ性の消化液に溶解性である腸溶性コーティング剤であってもよい。このようにコーティングすることで抗生物質を胃を介して十二指腸に送り、そこで抗生物質が吸収されることが可能となる。適当な腸溶性コーティング剤は酢酸フルクトースセルロースを包含する。

したがって、本発明のこの態様の錠剤についての成分の好ましい組み合わせは、以下のとおりである：

| 原料: | | |
|-----|-------|----------------------------------|
| 成分 | 重量% | 例 |
| 薬剤 | 70~99 | アモキシシリン± クラブラン酸カリウム |
| 崩壊剤 | 0.1~4 | CLPVP、微結晶セルロース、 ナトリウム炭酸グリコレート |
| 希釈剤 | 0~30 | シリカゲル |

| 原料: | | |
|-----|---------|----------------------------------|
| 成分 | 重量% | 例 |
| 原料剤 | 70+ | 崩壊 |
| 崩壊剤 | 0.1~25 | CLPVP、微結晶セルロース、 ナトリウム炭酸グリコレート |
| 滑沢剤 | 0~0.35 | ステアリン酸マグネシウム |
| 賦形剤 | 100まで適量 | アスパルテーム、フレーバー剤 着色剤、二酸化ケイ素 |

本発明はさらに、 β -ラクタム抗生物質のような少なくとも1種の薬剤を単独でまたは β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせ、顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した混合物からなる顆粒剤を、顆粒外崩壊剤と、任意に顆粒外滑沢剤と、任意にいずれの賦形剤とも混合し（ただし、滑沢剤が配合されているとすれば、それは混合物全体の0.5重量%以下の量である）、該混合物を打錠することからなる錠剤の製造を提供するものである。

適当でありかつ好ましい抗生物質、顆粒内および顆粒外崩壊剤、滑沢剤、賦形剤、顆粒剤および粒径、およびその相対的割合は前記のとおりである。

本発明のこの錠剤の方法に必須の顆粒剤は、別の方法にて、粉末形の薬剤を乾燥状態の顆粒内崩壊剤と混合し、その混合物を加圧下で圧縮することにより製造

できる。この別の方法が顆粒内崩壊剤としてCLPVP、ナトリウム炭酸グリコレート、カゼイン-ホルムアルデヒド、クロスカルメロースナトリウムまたはその組み合わせを用いる限りにおいては、該方法は新規であると考えられ、本発明のさなる態様である。

この別の方法において、抗生物質を粉砕してシープに付し、望ましい範囲の粒径を得ることが望ましい。また、顆粒内崩壊剤を粉砕し、適当な粒径に、例えばCLPVPの場合、約30 μ のシープに付すことが望ましい。しかし、粒径は臨界的なものではない。

混合物の顆粒剤への圧縮は、慣用的乾式圧縮手段により、例えば加圧、ローリング、スラグ押出しなどによるものであり、圧縮過程における適当な圧力は30~200KN、例えば35~65KN、好ましくは40~50KNである。

前記の顆粒剤は、特にローラー圧縮による成型に通じている。適当なサイズフラクションの顆粒剤を得るために、圧縮後、圧縮混合物を粉砕し、シープに付すことが必要となる。打錠は、常法にて、例えば従来の造粒機を用いて行える。さらに任意の工程として、錠剤を前記のようにコーティングしてもよい。

前記の顆粒剤が、薬剤としてアモキシシリンのような β -ラクタム抗生物質を、クラブラン酸またはその塩（特に、クラブラン酸カリウム）のような β -ラクタマーゼと組み合わせる含有している場合、これらの顆粒剤は新規であると考えられ、本発明のさなる態様である。これらの顆粒剤の適当でありかつ好ましい特徴は前記のとおりである。

前記の顆粒剤は、錠剤に加えて他の医薬製剤の製造に用いるのにも通じており、例えば適当な単位用量含有のサッシュ中、さらさらした顆粒化錠剤として供給できる。該顆粒剤はまた、例えば、甘味剤、増粘剤、保存剤および緩衝剤、例えば安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウムのような賦形剤と一緒に水に溶かし、例えば幼児投与用のシロップ製剤を形成させてもよい。

顆粒剤がルースな圧縮を形成し、水と接触して迅速に分散することが、該顆粒剤をカプセル化錠剤の使用に特に適するようにしている。したがって、さなる

次に単なる例示として本発明を記載する。

次に単なる例示として本発明を記載する。

実施例1: 顆粒剤

アモキシシリン・三水和物を粉砕し、0.04または0.027インチ（1.0~0.7mm）の口径の篩を用いてシープし、分子量が約100万で、密度が1.22mg/cm³である乾燥架橋ポリビニルピロリドン（ポリラスドンXL（登録商標））と一緒にブレンダー中にて15分間混合した。該混合物は3.4重量%のCLPVPを含有した。

該混合物を、50KN調整圧でローラー圧縮機を用いて固めた。その圧縮したフレックをミル中にて顆粒化するか、または1mmメッシュのシープを介して顆粒化して適当なサイズフラクションを得た。

実施例2: 錠剤

以下の組成を有する錠剤を製造した:

| 成分 | 重量mg | 重量% | |
|-------------------------------------|-------|-------|--------------|
| アモキシシリン・三水和物 | 750 | 78.95 | 実施例1 の顆粒剤 |
| CLPVP | 26.0 | 2.73 | |
| ナトリウム炭酸グリコレート (プリモゲル (Prinogel)) | 21.6 | 2.27 | 顆粒外剤 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.0 | 0.21 | |
| アスパルテーム | 20.0 | 2.10 | |
| 微結晶セルロース (アビセルPH102) | 130.4 | 13.74 | |

(1) 近隣数等価物として表示

これらの錠剤を製造するのに、乾燥したナトリウム炭酸グリコレート、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースをシープし、ついで実施例1の顆粒

剤とブレンドした。ついで、アスパルテームを加え、つづいてこの混合物を均一になるまで(5分間)ブレンドした。ついで、該混合物を従来の造粒機を用いて打錠した。

実施例3: 顆粒剤

アモキシシリン・三水和物97重量%およびポリブラスドンXL3重量%からなり、40~50KNの調整圧を用いてなる、顆粒剤を実施例1と同じ操作にて製造した。

実施例4: 錠剤

以下の組成を有する錠剤を製造した:

| 成分 | 重量mg | 重量mg | 重量mg | 重量mg | 重量% |
|----------|------|-------|------|-------|--------------------|
| アモキシシリン | 375 | 500 | 750 | 1000 | 83.00 ¹ |
| CLPVP | 17.5 | 23.33 | 35 | 46.65 | 3.78 ² |
| ドライフレーバー | 3 | 4 | 6 | 7.99 | 0.65 |
| ペパーミント | | | | | |
| アスパルテーム | 7.5 | 10 | 15 | 19.99 | 1.62 |
| ステアリン酸 | 1 | 1.34 | 2 | 2.67 | 0.21 |

マグネシウム

- (1) 95重量%のアモキシシリン・三水和物として
- (2) 顆粒内崩壊剤として3%、顆粒外崩壊剤として0.78%

これらの錠剤を製造するのに、乾燥フレーバー剤、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウムおよび混合物全重量の0.78重量%に相当する量のCLPVP(ポリブラスドンXL)を、実施例3の顆粒剤と一緒に5分間混合し、前記の重量%を得た。ついで、該混合物を従来の造粒機を用いて打錠した。

三水和物のアモキシシリン750mgを含有する当該実施例の典型的錠剤は以下の特性を有した:

水中での分散時間: 10~15秒(37℃)
20~25秒(20℃)

これらの錠剤は、飲み込む前に水中に分散させるために前記の非コーティング状態にて提供してもよく、または嚥下用にフィルムコーティングすることもできる。

実施例7: カプセル化錠剤

実施例3の顆粒剤を、低い圧力下、圧縮体全体の合計0.34重量%までの量のステアリン酸マグネシウム滑沢剤と一緒にルースな圧縮体とした。このルースな圧縮体を次の混合物を含有するゼラチンカプセル中に密封した:

| 成分 | 重量mg | 重量% |
|--------------|---------------------|------|
| アモキシシリン・三水和物 | 573.91 ¹ | 96.8 |
| CLPVP | 17 | 2.9 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 | 0.34 |

- (1) アモキシシリン遊離酸500mgに相当

実施例8: サッシェ錠剤

| 成分 | 重量mg | 重量% | |
|-------------------------|--------|-------|------|
| アモキシシリン・三水和物 | | | 顆粒剤 |
| クラブラン酸カリウム/ シロイドAL-1 | 2711.1 | 76.12 | |
| の1:1ブレンド | | | |
| 乾燥ポリブラスドンXL | | | |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 13.5 | 0.38 | 顆粒外剤 |
| レモンドライフレーバー | 408.0 | 11.45 | |
| ストロベリードライフレーバー | 132.0 | 3.71 | |

重量: 925mg±5%
硬度: >16KP
水中での分散時間: <1分
破砕性: <1%
形状: 卵型、17×10×7mm錠剤

実施例5: 顆粒剤

アモキシシリン・三水和物97.12重量%と、顆粒内崩壊剤としてナトリウム澱粉グリコラート(「プリモゲル」)2.88重量%とからなる顆粒剤を実施例1の操作と同じ操作を用いて製造した。

実施例6: 錠剤

以下の組成を有する錠剤を製造した:

| 成分% | 重量mg | 重量% | |
|---------------|------------------|-------|--------------|
| アモキシシリン | 750 ¹ | 78.95 | 実施例5 の顆粒剤 |
| ナトリウム澱粉グリコラート | 21.6 | 2.27 | |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.0 | 0.21 | 顆粒外剤 |
| 乾燥微結晶セルロース | 950まで適量 | 18.57 | |

(アビセルPH102)

- (1) 遊離酸等価物として

これらの錠剤を製造するのに、実施例5の顆粒剤を1mmの篩を用いてシープし、ついで適量のステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)および微結晶セルロースと一緒にブレンドし、15分間混合した。ついで、該混合物を圧縮して次の特性を有する錠剤を形成させた:

重量: 950mg
硬度: 12~16KP

| | | |
|-------------|-------|------|
| ピーチドライフレーバー | 102.0 | 2.86 |
| アスパルテーム | 45.0 | 1.26 |
| キサンチンガム | 150.0 | 4.21 |

顆粒剤を実施例1の方法と同一の方法にて、すなわち、顆粒剤成分を粉砕し、シープし、つづいてローラー圧縮化(50KN)および顆粒化することにより製造した。該顆粒剤は、顆粒外賦形剤と一緒にサッシェで提供するに適した混合物とすることができる。

この実施例の顆粒剤は、サッシェ中に適量のアモキシシリン/クラブラン酸塩を含有するように供給され、またシロップ錠剤を製造するのにも適している。例えば、記載した重量を60mlにし、156.25mg/5mlシロップを製造してもよく、または記載した2倍の重量を60mlとし、312.5mg/5mlシロップを製造してもよい。これらのシロップは全く添加物を含有していない。

実施例9: 顆粒剤

| 成分 | 重量mg | 重量% | |
|--------------|--------------------|------|------------|
| アモキシシリン・三水和物 | 581.4 ¹ | 64.0 | 顆粒剤 として |
| クラブラン酸カリウム | 152.4 ² | 16.8 | |
| シロイドAL-1 | 152.4 | 16.8 | |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 22.0 | 2.42 | |

- (1) アモキシシリンの遊離酸500mgに相当

- (2) 遊離クラブラン酸125mgに相当

顆粒剤を実施例8の方法と同一の方法にて該混合物を用いて製造する。これらの顆粒剤は、サッシェ1個に付き、前記の量の顆粒剤を以下に示す割合にてフレーバーおよびシュクロースと一緒にサッシェにて供給するのに適している:

| | |
|----------------|---------|
| レモンドライフレーバー | 136.0mg |
| ストロベリードライフレーバー | 44.0mg |

ピーチドライフレーバー 34.0mg
 シュークロース 3500mgまで適量
 アモキシシリンを異なる重量、例えば250mgまたは125mg含有するサッ
 シェは前記した重量の配合割合を用いて製造し、シュークロースを加えて合計1
 750mgの重量にすることができる。

実施例10：錠剤

| 成 分 | 重量mg | 重量% | |
|------------------------------|--------------------|------|------------|
| アモキシシリン・三水合物 | 581.4 ¹ | 61.2 | 顆粒剤 として |
| クラブラン酸カリウム | 152.4 ¹ | 16.0 | |
| シロイドAL-1 | 152.4 | 16.0 | |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 17.4 | 1.83 | |
| ドライフレーバー（ペパー ミントまたはマンダリン） | 6.0 | 0.63 | 顆粒外剤 |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 25.0 | 2.63 | |
| アスパルテーム | 15.0 | 1.58 | |
| 着色剤 | 5.0 | 0.53 | |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.5 | 0.26 | |

(1) アモキシシリンの遊離酸500mgに相当

(2) 遊離クラブラン酸125mgに相当

顆粒剤を実施例8の方法と同一の方法にて該混合物を用いて製造する。フレー
 バー剤、ポリブラスドンXL、着色剤およびステアリン酸マグネシウムをシープ
 に付し、ついで顆粒剤とブレンドした。ついで、アスパルテームを加え、この混
 合物を従来の造粒機にて打錠した。この錠剤は、アモキシシリン：クラブラン酸
 塩の組み合わせ625.0mgを含有し、用いる量が半分で312.5mg含有の
 錠剤を製造することができる。

| | | |
|----------------------|--------|-------|
| ピーチドライフレーバー | 102.0 | 2.86 |
| 二酸化ケイ素USNF（シロイドAL-1） | 450.0 | 12.64 |
| アスパルテーム | 45.0 | 1.26 |
| キサンチンガム | 150.0 | 4.21 |
| 合計（重量） | 3561.6 | 100.0 |

(1) amox : clavを遊離酸で示す

顆粒剤を実施例8の操作に従って製造した。この錠剤はサッシェにて供給する
 ことができ、または、例えば3561.6mg/60mlまたは7123.2mg
 /60ml（各々、156.25および312.5mgのアモキシシリン：クラ
 ブラン酸塩/5ml）の濃度のシロップにすることができる。該シロップを適当な
 粘度およびpHに調整するのに、アエロジル200、コハク酸および/またはメ
 トセル（methocel）E-15（ドライ）を用いてもよい。

実施例13：サッシェ錠剤

| 成 分 | 重量 (mg) | | | | w + % |
|---|---------|------|------|------|---------|
| 顆粒剤 (Amox : Kclav 4 : 1または7 : 1 + 3% PVP) | 500 | 250 | 125 | 875 | 7-25 |
| レモンドライフレーバー | 136 | 68 | 34 | 136 | |
| ストロベリードライフレーバー | 44 | 22 | 11 | 44 | 3-6.1 |
| ピーチドライフレーバー | 34 | 17 | 8.5 | 34 | |
| 二酸化ケイ素U.S.N.F. (シロイドAL-1) | 150 | 75 | 37.5 | 150 | 2.1-4.3 |
| シュークロース | 3500 | 1750 | 1750 | 3500 | 100まで適量 |

(1) 遊離酸で表した Amox : Kclav の重量

顆粒剤を実施例8の操作を用いて製造し、ついで他の賦形剤と混合した。

実施例11：錠剤

| 成 分 | 重量mg | 重量% | |
|--------------|--------------------|------|------------|
| アモキシシリン・三水合物 | 290.7 ¹ | 46.3 | 顆粒剤 として |
| クラブラン酸カリウム | 152.4 ¹ | 24.3 | |
| シロイドAL-1 | 152.4 | 24.3 | |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 8.7 | 1.38 | |

| | | | |
|------------------------------|------|------|------|
| ドライフレーバー（ペパー ミントまたはマンダリン） | 3.0 | 0.48 | 顆粒外剤 |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 12.5 | 2.00 | |
| アスパルテーム | 7.5 | 1.19 | |
| 着色剤 | 2.5 | 0.39 | |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.25 | 0.20 | |

(1) アモキシシリンの遊離酸500mgに相当

(2) 遊離クラブラン酸125mgに相当

錠剤を実施例10の操作と同一の操作を用いこの混合物より製造した。

実施例12：サッシェまたはシロップ錠剤

| 成 分 | 重量mg | 重量 + % |
|--|--------|--------|
| アモキシシリン：クラブラン酸 カリウム 4 : 1 w : w + 3重量% CLPVP | 2255.6 | 63.3 |
| CLPVP | 13.5 | 0.38 |
| レモンドライフレーバー | 408.0 | 11.46 |
| ストロベリードライフレーバー | 132.0 | 3.71 |

実施例14：錠剤錠剤

| 成 分 | 重量 (mg) | | | | w + % |
|-----------------------|---------|-------|-------|--------|-----------|
| 顆粒剤 ¹ | 751.9 | 376.0 | 452.1 | 1201.8 | 70.90 |
| ドライフレーバー ² | 6.0 | 3.0 | 3.0 | 8.0 | 0.48-0.63 |
| 乾燥ポリブラスドンXL | 100.0 | 50.0 | 66.5 | 110.0 | 8.1-10.7 |
| アスパルテーム | 15.0 | 7.5 | 7.5 | 15.0 | 1.1-1.6 |
| 着色剤 | 4-5 | 2-2.5 | 2-2.5 | 4-5 | 0.3-0.55 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.5 | 1.25 | 1.25 | 3.4 | 0.19-0.26 |
| 二酸化ケイ素 (シロイドAL-1) | 950 | 475 | 628 | 1350 | 100まで適量 |

(1) アモキシシリン：クラブラン酸の遊離酸の重量：重量で表した

amox : clav

(2) 顆粒剤 = amox : clav + 3% CLPVP

(3) ペパーミントまたはマンダリン

顆粒剤を実施例9の操作を用いて製造した。アスパルテーム以外の他の賦形剤
 をシープしてブレンドし、ついで顆粒剤と混合した。ついでアスパルテームを加
 え、この混合物を従来の造粒機にて打錠した。この錠剤は、アモキシシリン：ク
 ラブラン酸塩のブレンド625mgを含有した。相応じて、例えば1000、3
 75または312.5mgのアモキシシリン：クラブラン酸塩の組み合わせを含
 有する、種々の濃度の錠剤を処方した。

実施例15：錠剤錠剤

| 成 分 | 重量 (mg) | | | | w + % |
|---|---------|-------|-------|--------|-------|
| 顆粒剤 (Amox : Kclav) 4 : 1または7 : 1 + 3% PVP | 751.9 | 376.0 | 188.0 | 1201.3 | 71-88 |

国際調査報告

PCT/EP 92/01024

| | | | | | |
|---------------|--------|-------|-------|--------|-----------|
| ステアリン酸マグネシウム | 2.6 | 1.3 | 0.65 | 3.9 | 0.25-0.27 |
| Ph. Eur | | | | | |
| 二酸化ケイ素 USP/NF | 44.0 | 22.0 | 11.0 | 44.0 | 3-4.25 |
| (シロイダール-1) | | | | | |
| 微結晶セルロース | 850.0 | 425.0 | 212.5 | 1275.0 | 1.8-5 |
| 乾燥アビセル PH 112 | まで適量 | | | | |
| 有機的フィルムコーティング | + | + | + | + | 100まで |
| 重量 | 1050.0 | - | - | 1450.0 | |

(1) 遊離酸で表した max: clav

錠剤は実施例14の方法と同一の方法にて製造した。

実施例1~15の成分の重量および相対割合は、記載の数値の付近で変化させてもよいが、適当には±10%の範囲内であり、望ましくは±5%、とりわけ±2.5%の範囲内である。

| | | | |
|--|---|---|--|
| 1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | 2. INTERNATIONAL APPLICATION NO. | PCT/EP 92/01024 |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both International Classification and IPC | | Int. Cl. 5 A61K9/20 | |
| 3. FIELDS SEARCHED | | 4. INTERNATIONAL SEARCH REPORT | |
| Classification System | | Classification System | |
| Int. Cl. 5 | A61K | | |
| 5. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | |
| Category | Reference to the International Search Report | Reference to the International Search Report | Reference to the International Search Report |
| X | GB.A.2 005 538 (BEECHAM GROUP LIMITED) 25 April 1979 see claims 1,4-6 see page 1, line 47 - line 54 see examples 1,2 | | 1-23 |
| X | EP.A.0 281 200 (CIST BROCADES N.V.) 7 September 1988 cited in the application see the whole document | | 1-3,5, 7-10,18, 21-23 |
| A | FR.A.2 320 731 (BEECHAM GROUP LIMITED) 11 March 1977 see claims 1,3,5 see page 1, line 10 - line 14 see page 1, line 21 - page 2, line 18 see page 2, line 33 - line 40 see page 3, line 15 - line 25 | | 8,13-15, 17,19-20 |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"B" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"C" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"D" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"E" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"F" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"G" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"H" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"I" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"J" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"K" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"L" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"M" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"N" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"O" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"P" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"Q" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"R" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"S" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"T" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"U" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"V" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"W" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"X" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"Y" Documents published after the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> <p>"Z" Documents published before the international filing date of priority date and are to be cited with the exception of those which are cited in the international search report.</p> | | | |
| IV. CERTIFICATION | | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of the actual completion of the international search | |
| 21 OCTOBER 1992 | | 21 OCTOBER 1992 | |
| International Searching Authority | | International Searching Authority | |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | | EUROPEAN PATENT OFFICE | |
| Signature of the International Searching Authority | | Signature of the International Searching Authority | |
| [Signature] | | [Signature] | |

Sérgio Dagmar FRANK

国際調査報告

EP 9201024
SA 63757

This entry lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The members are contained in the European Patent Office EDP file on the European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 21/10/92

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| GB-A-2005538 | 25-04-79 | AU-B- 525089 | 21-10-82 |
| | | AU-A- 4050878 | 17-04-80 |
| | | BE-A- 870988 | 03-04-79 |
| | | CA-A- 1105385 | 21-07-81 |
| | | CH-A- 642258 | 13-04-84 |
| | | DE-A- 2843310 | 12-04-79 |
| | | FR-A,B 2405711 | 11-05-79 |
| | | JP-C- 1494273 | 20-04-89 |
| | | JP-A- 54076831 | 19-06-79 |
| | | JP-B- 6304386 | 19-08-88 |
| | | NL-A- 7610375 | 17-04-79 |
| | | SE-B- 435899 | 29-10-84 |
| | | SE-A- 7810591 | 11-04-75 |
| | | SE-B- 451658 | 26-12-87 |
| | | SE-A- 8107552 | 17-12-81 |
| | | US-A- 4441609 | 10-04-84 |
| | | US-A- 4301149 | 17-11-81 |
| EP-A-0281200 | 07-09-88 | AU-B- 603870 | 29-11-80 |
| | | AU-A- 1252088 | 01-09-88 |
| | | JP-A- 63301820 | 05-12-88 |
| | | US-A- 4950484 | 23-08-80 |
| FR-A-2320731 | 11-03-77 | GB-A- 1552416 | 12-09-79 |

170 1010 1000

For more details about this entry, see Official Journal of the European Patent Office, No. 42/93

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N
L, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM
, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AT
, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE,
DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, L
K, LU, MG, MW, NL, NO, PL, RO, RU
, SD, SE, US

BEST AVAILABLE COPY